



(21) Aktenzeichen: 197 18 806.0  
 (22) Anmeldetag: 3. 5. 97  
 (43) Offenlegungstag: 5. 11. 98

## (21) Anmelder:

Forschungszentrum Jülich GmbH, 52428 Jülich, DE

## (22) Erfinder:

Drepper, Friedhelm R., Dr., 52349 Düren, DE;  
 Schiek, Michael, 52074 Aachen, DE; Abel,  
 Hans-Henning, Dr., 38302 Wolfenbüttel, DE; Suder,  
 Katrin, 44791 Bochum, DE

## (26) Entgegenhaltungen:

US 54 92 117  
 US 52 99 119

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

## (54) Diagnose mittels Respiratorischer Sinus-Arrhythmie

(57) Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung mit einem Taktgeber zur Vorgabe einer Einatmungs- und/oder Ausatmungsfrequenz, mit einem Detektor zur Messung der Herzgeschwindigkeit, mit einem Speicher, in dem Referenzdaten gespeichert sind, mit einem Auswertemittel zur Erzeugung eines Wertes, der von der gemessenen Herzgeschwindigkeit sowie von den gespeicherten Referenzdaten abhängt.

Die Vorrichtung dient der Durchführung einer Diagnose anhand von Herzgeschwindigkeitswerten, die von dem Atmungsrhythmus abhängen.

## Beschreibung

Die Erfindung **1** eine Vorrichtung mit einem Taktgeber zur Vorgabe einer Atmungsrhythmus sowie mit einem Detektor zur Messung der Herzgeschwindigkeit.

Gemäß der Druckschrift "Hirsch J. A. and B. Bishop. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate, Am. J. Physiol. 241: H620-H629, 1981" wurde mittels der vorgenannten Vorrichtung festgestellt, daß die Schwankungen der Herzfrequenz im Frequenzbereich der Atmung in der Regel die gleiche Frequenz aufweisen wie die Atmung. Die Amplitude dieser sogenannten Respiratorischen Sinus-Arrhythmie (RSA) nimmt generell mit physischem und psychischem Stress sowie mit dem Alter des Menschen ab. Gemäß der Druckschrift "Angelone A., and N. A. Coulter. Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon. J. Appl. Physiol. 19: 479-482, 1964" nimmt die Amplitude der RSA ferner bei Verlangsamung des Atmungsrhythmus zu. Gemäß der Druckschrift "Schiek M., F. R. Drepper, R. Engbert, H.-H. Abel, and K. Suder, Cardiorespiratory Synchronization, in: K. Kantz, Kurths, and G. Mayer-Kress (eds.) Nonlinear Analysis of Physiological Data, Springer, Berlin, 1997" wurde ebenfalls festgestellt, daß die Amplitude der RSA starken Schwankungen unterliegt. Selbst bei Taktatmung im ausgeruhten, stressfreien Zustand treten starke Schwankungen der Amplitude auf.

Da der vom Atemrhythmus abhängige Herzschlag mit dem physischen und/oder psychischen Zustand eines Menschen korreliert, könnte die Herzschlaggeschwindigkeit für Diagnosezwecke eingesetzt werden.

Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung einer Vorrichtung, bei der eine Diagnose, basierend auf der von der Atmung abhängigen Herzgeschwindigkeit, erstellt werden kann.

Die Aufgabe wird durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Hauptanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den rückbezogenen Ansprüchen.

Anspruchsgemäß weist die Vorrichtung einen Taktgeber zur Vorgabe einer Atemfrequenz auf. Ein Taktgeber im Sinne des Anspruchs liegt insbesondere dann vor, wenn dieser dem Probanden einen gleichmäßigen Takt zu vermitteln vermag, so daß das vorgegebene Atmungsprofil, also das Verhältnis von Einatmungszeit zu Ausatmungszeit der Spontanatmung entspricht. Das Verhältnis von Einatmungszeit zu Ausatmungszeit beträgt bei der Spontanatmung regelmäßig 2 : 3 bis 3 : 4.

Insbesondere ist ein optischer Taktgeber zur Erzeugung einer phasentreuen periodischen Atmung geeignet.

Besonders zuverlässige Ergebnisse lassen sich erfahrungsgemäß erzielen, wenn die frei vorgebbaren Zeitpunkte des Wechsels zwischen Einatmung und Ausatmung vom Probanden erkennbar und vorhersagbar sind. Die Erkennbarkeit und Vorhersagbarkeit wird durch einen optischen Taktgeber gewährleistet, der den Takt mittels einer wachsenden und anschließend schrumpfenden optischen Anzeige vermittelt. Beispielsweise handelt es sich dabei um eine wachsende und anschließend schrumpfende Fläche oder Linie, die auf einem Monitor oder Leuchtdiodenfeld zu sehen ist. Das Wachsen der Fläche oder Linie signalisiert dann beispielsweise die Einatmung. Mit schrumpfender Fläche oder Linie soll ausgeatmet werden. Bei einem derartigen optischen Taktgeber kann der jeweilige Umkehrpunkt zuverlässig vom Probanden erkannt und vorhergesagt werden.

Ferner weist die anspruchsgemäß Vorrichtung einen Detektor zur Messung der Herzgeschwindigkeit wie z. B. ein EKG-Meßgerät auf. Als ausreichend hat sich jedes Meßgerät herausgestellt, mit dem der Puls eines Menschen und da-

mit die Herzschlaggeschwindigkeit ermittelt werden kann.

Die Zuverlässigkeit einer Diagnose mittels der anspruchsgemäßen Vorrichtung wächst mit der Genauigkeit, mit der die Herzschlaglänge ermittelt wird. Eine Herzschlaglänge kann z. B. durch Bestimmung der Zeit zwischen benachbarten Maxima der R-Peaks innerhalb des in Fachkreisen bekannten QRS-Komplexes ermittelt werden. Die Herzschlaglänge sollte mit einer Genauigkeit von wenigstens  $\pm 5\%$ , vorzugsweise mit einer Genauigkeit von  $\pm 1\%$  bestimmt werden. Entsprechend ist das Meßgerät auszuwählen.

Ferner umfaßt die anspruchsgemäß Vorrichtung einen Speicher, in dem Referenzdaten gespeichert sind. Referenzdaten im Sinne der Erfindung sind vor Fertigstellung der Vorrichtung ermittelte Daten von Herzschlaggeschwindigkeiten oder Herzschlagmustern in Abhängigkeit von der Atmungsgeschwindigkeit bzw. daraus abgeleitete Daten. Insbesondere handelt es sich bei den abgespeicherten Referenzdaten um Herzschlaggeschwindigkeitsdaten, die vor der Abspeicherung in der nachfolgend geschilderten Weise in Polarkoordinaten transformiert und bei denen lediglich die Winkel der so ermittelten Polarkoordinaten als Referenzdaten abgespeichert worden sind.

Es hat sich nämlich herausgestellt, daß bei einer gleichmäßigen Atmung, dessen Profil der Spontanatmung angeglichen ist, die Herzgeschwindigkeit einem Schema folgt. Die Frequenz der Taktatmung sollte dabei etwas unterhalb der Spontanatmung liegen, da mit einer Frequenz unterhalb der Spontanatemfrequenz die Amplitude der respiratorischen Sinus-Arrhythmie vergleichsweise groß ist. Es werden dann genauere Ergebnisse erzielt.

Werden die gemessenen Daten in Polarkoordinaten transformiert und lediglich die Koordinatenwinkel in Betracht gezogen, so läßt sich diese schematische Abhängigkeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Winkeln des Polarkoordinatensystems visualisiert darstellen. Beim gesunden Probanden im stressfreien Zustand ergeben sich typische Muster. Eine Abweichung vom typischen Muster vermag physische oder psychische Veränderungen anzuzeigen. Rückschlüsse auf das Vorliegen krankhafter Zustände sind folglich möglich.

Das anspruchsgemäß Auswertemittel vergleicht die gemessenen Daten mit den gespeicherten Referenzdaten und liefert Abweichungen zwischen ermittelten Daten und Referenzdaten. Die Abweichungen zeigen an, daß eine Änderung von dem Zustand aufgetreten ist, der den Referenzdaten zugrunde gelegen hat.

Ein PC mit einer Analog-Digitalwandler-Schnittstelle zur Aufzeichnung der EKG-, Atemfluß- und Taktgeber-Signale sowie mit Software zur Signalanalyse und -visualisierung wird z. B. als Auswertemittel eingesetzt. Um die gewünschte Meßgenauigkeit zu erzielen, sollte die Analog-Digitalwandler-Schnittstelle so ausgelegt sein, daß die Analog-Digitalumwandlung mit mindestens 200 Hz, vorzugsweise mit 1000 Hz erfolgen kann.

Die Referenzdaten können Mittelwerte aus den Ergebnissen vieler Probanden und somit "normale" Werte darstellen. Als Referenzdaten können alternativ die Werte eines einzigen Probanden herangezogen werden. Dieser Proband, mittels dem die Referenzdaten ermittelt worden sind, ist dann zweckmäßig mit dem aktuell diagnostizierten Probanden identisch.

Im ersten Fall kann eine Aussage über Abweichungen von "normalen" Werten getroffen werden. Im letztgenannten Fall sind insbesondere relative Aussagen, also Aussagen über sich verändernde psychische oder physische Zustände eines Probanden möglich.

In einer vorteilhaften Ausführungsform weist die anspruchsgemäß Vorrichtung ein konventionelles Atemfluß-

oder eine Atemvolumen-Meßgerät auf. Die Messung der Atmung dient der online-Überwachung, ob geeignet geatmet wird oder der Überprüfung, ob geeignet geatmet worden ist.

Insbesondere bei einer online-Messung und Auswertung sollte das Meßgerät den Atemfluß oder das Atemvolumen optisch anzeigen, da eine akustische Anzeige den Probanden dann in einem unerwünschten Stresszustand versetzen kann. Die optische Anzeige ermöglicht es, daß allein die Person, die die Untersuchung durchführt, registriert, wann die vorgegebene Atemfrequenz eingehalten wird und welche Meßdaten folglich relevant sind.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung weist die anspruchsgemäße Vorrichtung einen Hochpaßfilter auf, der die relativ kurzfristigen Schwankungen der Herzschlaglängen im Frequenzbereich der Atmung von längerfristigen Schwankungen bzw. Trends trennt.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Hochpaßfilters ergibt sich, wenn von den gemessenen Herzschlaglängen ein zentrierter gleitender Mittelwert abgezogen wird, der mit einer Gewichtsfunktion gebildet wird, deren Argument Herzschlaglängen enthält. Die Gaußverteilung mit den jeweiligen (nichtäquidistanten) Zeitdifferenzen zum Zentrum des Mittelwerts als Argument stellt einen möglichen Funktions- typ der Gewichtsfunktion dar. Die Halbwertsbreite der Gewichtsfunktion sollte der Atemzuglänge entsprechen. Bei der Hochpaßfilterung wird als Grenzfrequenz also insbesondere die Atemfrequenz gewählt.

Der Lehre der Erfundung ist die Erkenntnis vorausgegangen, daß bei Taktatmung, d. h. bei Atmung gemäß eines vorgegebenen Rhythmus, die Variation der Herzschlaglängen durch ein relativ einfaches Bewegungsgesetz beschreibbar ist. Die Regelmäßigkeit bezieht sich hierbei auf das Verhältnis aufeinanderfolgender Herzschlaglängen. Diese Regelmäßigkeit kann durch ein Bewegungsgesetz aufeinanderfolgender Winkel, d. h. durch eine sogenannte Kreisabbildung dargestellt werden. Bei langsamer Taktatmung läßt sich (für kardiopulmonar gesunde Probanden im ausgeruhten Zustand) das Bewegungsgesetz mit hoher Signifikanz als eine Kurve darstellen. Im Gegensatz etwa zur künstlichen Beatmung unter Narkose konnte bei der Taktatmung im Wachen kein prinzipieller Unterschied in der Funktion der Kontrollmechanismen gegenüber der Spontanatmung festgestellt werden. Die vom Probanden und seinem Zustand abhängige Gestalt der Kurve verläuft in typischer Weise. Sowohl die Gestalt dieser Kurve als auch die Abweichungen von der Kurve sind von Interesse u. a. für die Kardiologie, die Anästhesiologie, die Sportmedizin, die Neurologie und die Psychologie.

Die Zweckmäßigkeit der Vorrichtungen ergeben sich aus der Tatsache, daß bei Taktatmung der starken Unregelmäßigkeit der Amplitudenschwankungen eine unerwartete Regelmäßigkeit der Form der Herzschlaglängenschwankungen gegenübersteht.

Es zeigen:

Fig. 1 QRS-Komplex;

Fig. 2 Herzschlaglängen als Funktion der Zeit;

Fig. 3 Auftragung der Herzschlaglängen zum Zeitpunkt "n+1" gegen solche zum Zeitpunkt "n";

Fig. 4 zweidimensionale Einbettung der der Fig. 3 entnommenen Winkel  $\Phi$ .

Die Signalanalyse wird anhand des folgenden Ausführungsbeispiels näher erläutert.

Fig. 1 zeigt das Elektrokardiogramm eines Probanden. Aufgetragen ist die Spannung U gegen die Zeit t. Wie in der Fig. 1 dargestellt, wird ein Elektrokardiogramm durch die mit P, Q, R, S und T bezeichneten Punkte gekennzeichnet. Besonders charakteristisch ist der QRS-Komplex.

Es wird mittels einer anspruchsgemäßen Vorrichtung die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Peaks und somit die Herzschlaglänge eines Probanden ermittelt. Eine Hochpaßfilterung mit einer Grenzfrequenz, die der Atemfrequenz entspricht, wird durchgeführt. Es wird hierfür ein zentrierter gleitender Mittelwert abgezogen, der mit einer gaußglockenförmigen Gewichtsfunktion gebildet wird, deren Argument die jeweilige Zeitdifferenz zum Zentrum des Mittelwerts enthält. Die Halbwertsbreite der Gewichtsfunktion ist hierbei gleich der Atemzuglänge, also ungefähr gleich 9 s.

Der sich hierdurch ergebende Verlauf der Herzschlaglängen ist in Fig. 2 dargestellt. Die senkrechten, gestrichelten Linien markieren jeweils den Beginn einer Inspiration. Der dargestellte Verlauf ist typisch für eine kardiopulmonar gesunde Versuchsperson, die sich im streßfreien Zustand befindet.

Es werden nun die in Fig. 2 mit 1 bis 9 durchnummerierten Herzschläge bzw. die zugehörigen Herzschlaglängen beispielhaft herausgegriffen und in eine zweidimensionale Darstellung gemäß Fig. 3 überführt.

Die Herzschlaglänge des Herzschlages 1 wird gegen die Herzschlaglänge des Herzschlages 0 in der aus Fig. 3 ersichtlichen Weise aufgetragen. Die Herzschlaglänge des Herzschlages 2 wird gegen die Herzschlaglänge des Herzschlages 1 aufgetragen. Es wird also generell die Herzschlaglänge des Herzschlages n gegen die Herzschlaglänge des Herzschlages n-1 aufgetragen und folglich eine Einbettung durchgeführt. Typischerweise ergibt sich so eine Ellipse gemäß Fig. 3.

Diese in Fig. 3 dargestellten, sogenannten "verzögerten" Koordinaten werden anschließend in Polarkoordinaten (Winkel und Radien) transformiert. Als Zentrum C dient dabei die mittlere Herzschlaglänge von ca. 1050 ms. Ausgehend von diesem Zentrum C werden die Winkel  $\Phi$  zu den Herzschlägen 1 bis 9 ermittelt. Der Fig. 3 ist zu entnehmen, wie der Winkel  $\Phi$  für den Herzschlag 1 ermittelt wird.

Die zeitliche Abfolge der Winkel wird dann in einer Einbettung aufeinanderfolgender Winkel in der aus Fig. 4 ersichtlichen Weise dargestellt (Kreisabbildung). Es ergibt sich so ein typisches Muster des Herzschlages, das dem Profil einer zweistufigen Treppe ähnelt.

Im nächsten Schritt wird die in dieser Darstellung sichtbare Regelmäßigkeit der respiratorischen Sinus-Arrhythmie z. B. am Bildschirm eines Personalcomputers anhand eines Diagramms dargestellt.

Die Regelmäßigkeit wird in besonders anschaulicher Weise durch charakteristische Kenngrößen quantifiziert.

Eine erste, im folgenden Asymmetriewert 1 genannte charakteristische Kenngröße wird durch die relative Differenz der Anzahl der Herzschlagintervalle, die größer als der Mittelwert sind, minus der Anzahl kleiner als der Mittelwert gebildet.

Eine zweite, im folgenden Asymmetriewert 2 genannte charakteristische Kenngröße stellt die relative Differenz der Anzahl ansteigender Herzschlagintervalle minus der Anzahl abfallender Intervalle dar. Die erste Anzahl entspricht der Zahl der Punkte im Winkelbereich  $0.25\pi$  bis  $1.25\pi$ , die zweite dem übrigen Winkelbereich.

Eine dritte, im folgenden Klumpungsgrad genannte charakteristische Kenngröße wird quantifiziert als negativer Logarithmus des Mittelwertes der jeweiligen minimalen Winkeländerung im Winkelbereich  $0.75\pi$  bis  $1.75\pi$ . Dieser erste Klumpungsgrad ist ein Maß für den Grad der Klumpung oder mit anderen Worten der Clusterung der Winkel im Bereich des Maximums der Herzschlaglängen. Ein zweiter Klumpungsgrad ist ein Maß für den Grad der Klumpung im übrigen Winkelbereich. Dies entspricht der Klumpung im

## Bereich des Minimums der Herzschlaglängen.

Die zugehörigen Klumpungswinkel geben jeweils den Mittelwert des Winkels, für den jeweils das Minimum der Winkeländerung angenommen wird. Die Abweichungen von  $0.25\pi$  bzw. von  $1.25\pi$  geben jeweils an, inwieweit die Klumpung der Winkel mit dem Maximum bzw. mit dem Minimum der Herzschlaglängen zusammenfällt.

Anschließend werden diese Daten mit bereits klassifizierten Kenngrößen aus einer Referenzdatenbank verglichen. Der Vergleich ermöglicht Rückschlüsse auf Abweichungen von einem Normalzustand oder aber auf eingetretene Veränderungen.

Die genaueren Eigenschaften der betreffenden Geräte und Algorithmen definieren sich aus dem obigen Verwendungszweck.

15

## Patentansprüche

1. Vorrichtung mit einem Taktgeber zur Vorgabe einer Einatmungs- und/oder Ausatmungsfrequenz, mit einem Detektor zur Messung der Herzgeschwindigkeit, mit einem Speicher, in dem Referenzdaten gespeichert sind, mit einem Auswertemittel zur Erzeugung eines Wertes, der von der gemessenen Herzgeschwindigkeit sowie von den gespeicherten Referenzdaten abhängt. 20
2. Vorrichtung mit den Merkmalen des vorhergehenden Anspruch mit einem Meßgerät zur Überwachung der Atmung. 25

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

30

35

40

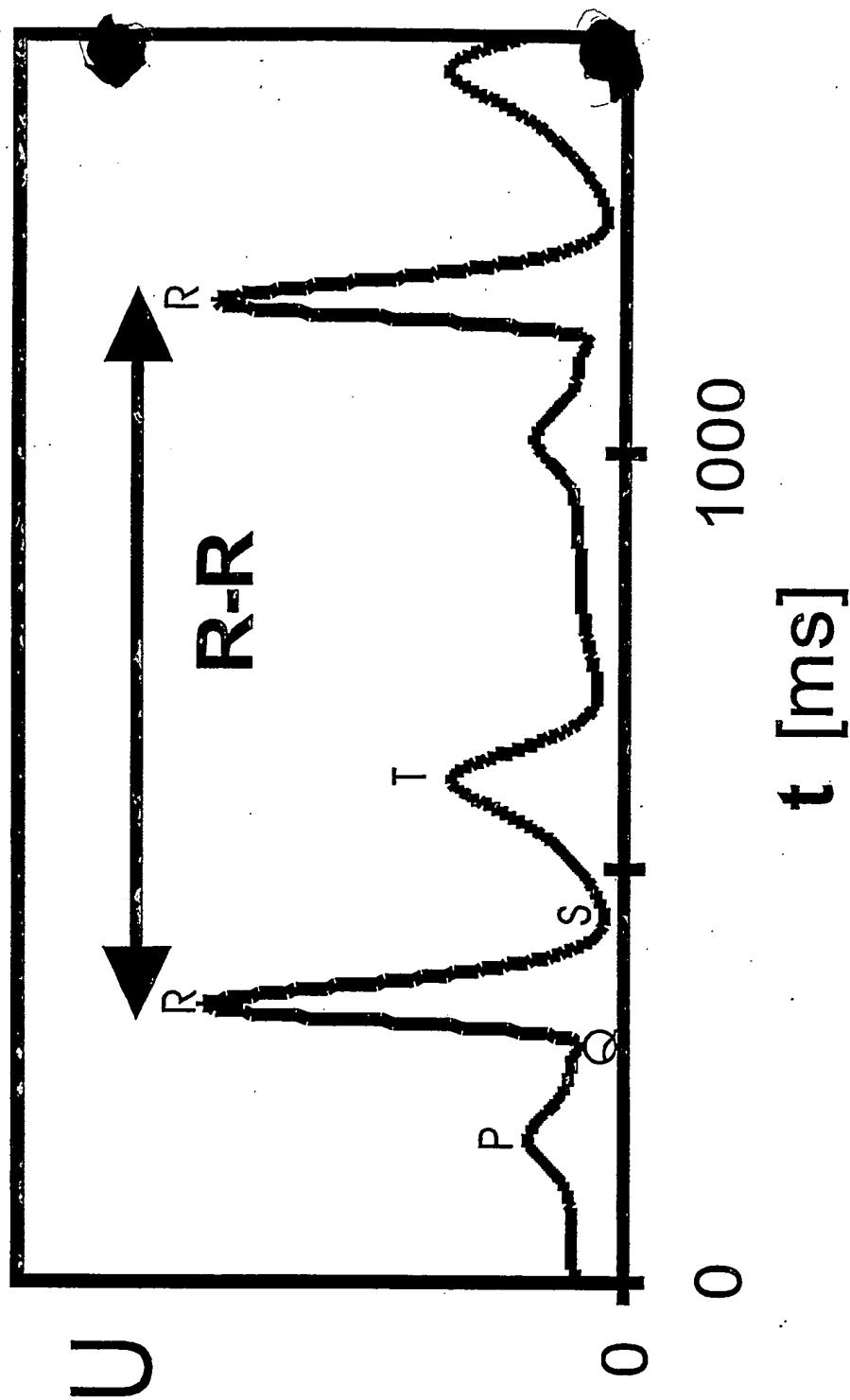
45

50

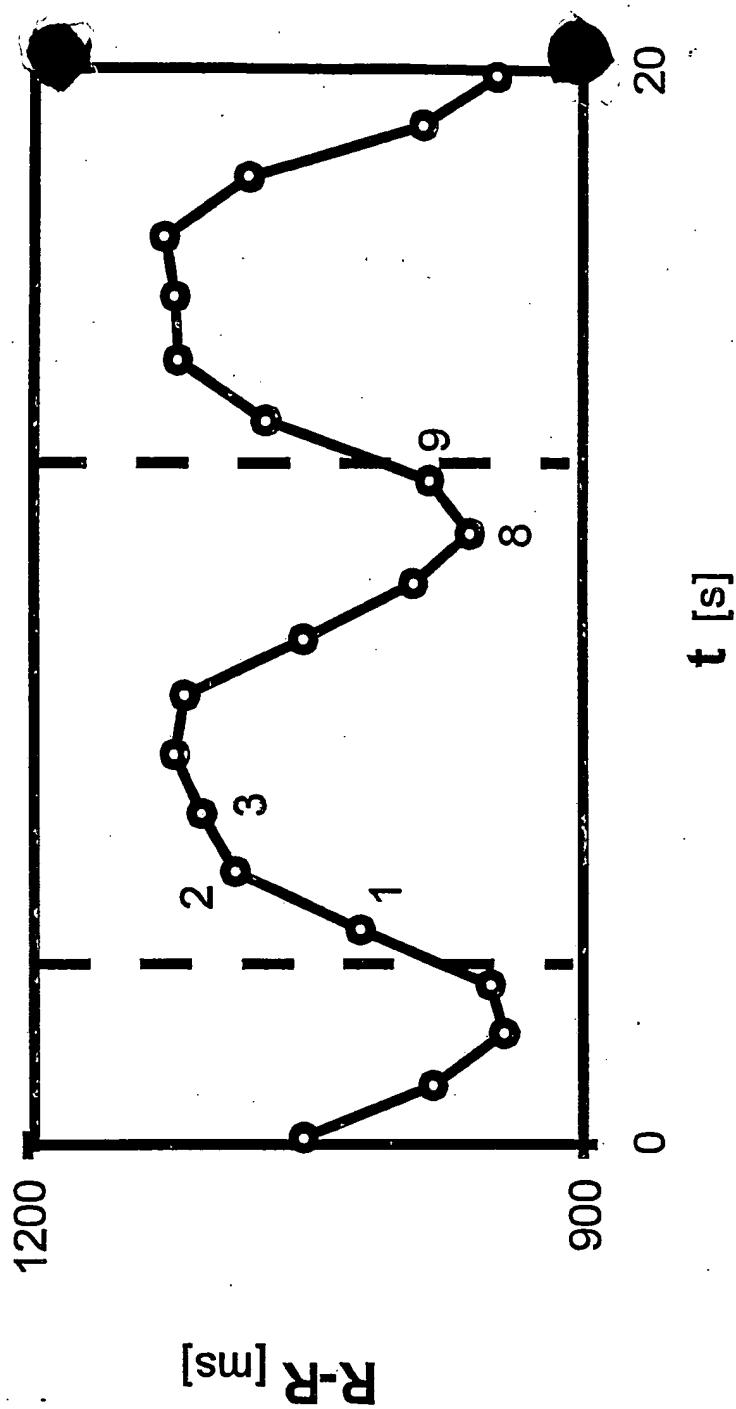
55

60

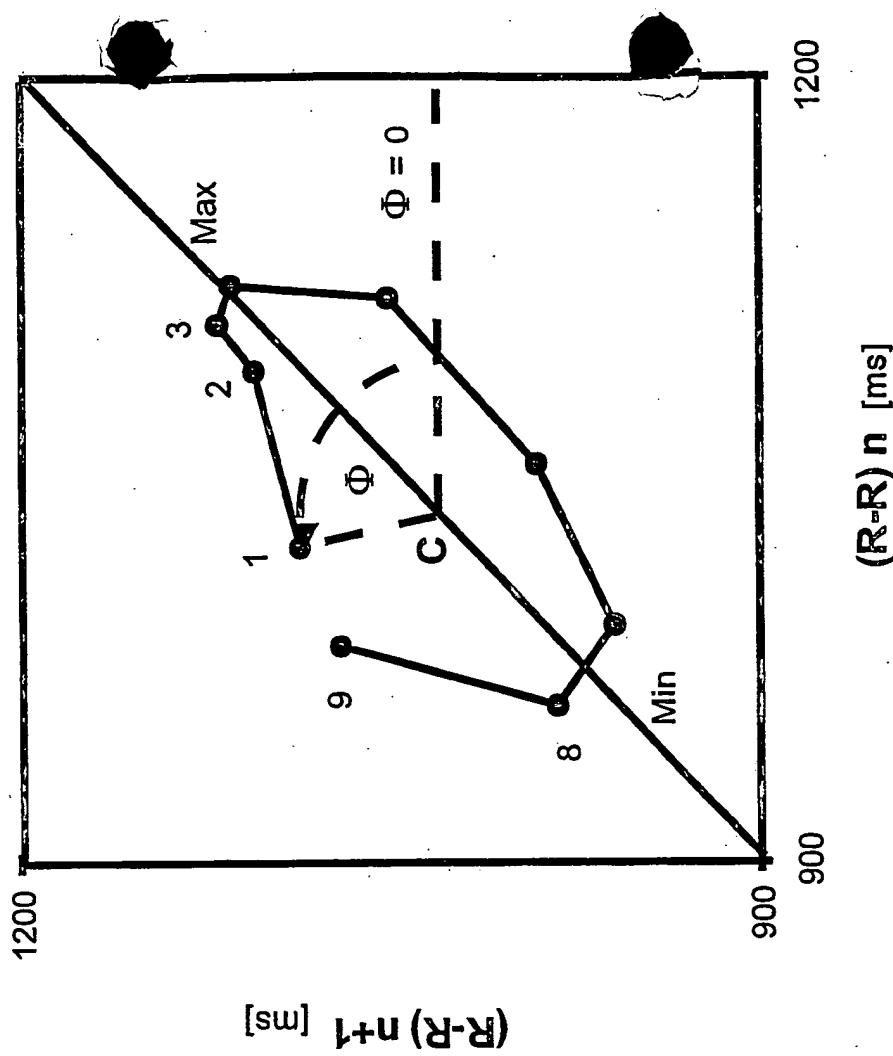
65



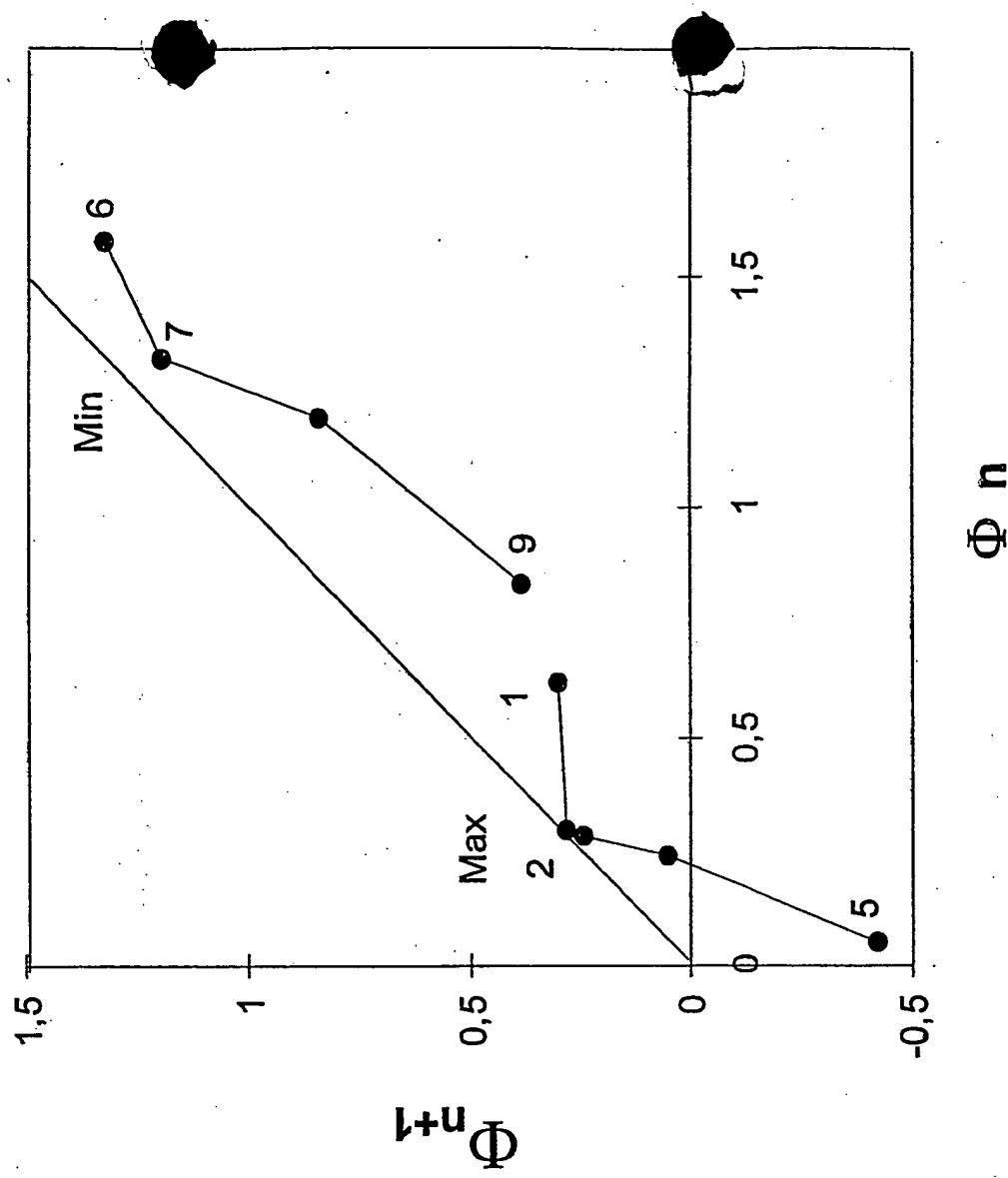
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4